

❖ **GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N) (Fig 5)**

El riesgo de metástasis regionales está relacionado con el tumor primario. En general, el compromiso de los ganglios linfáticos por un cáncer primario de cavidad oral es predecible y ordenado extendiéndose desde los niveles superiores, luego los medios y posteriormente a los inferiores. Cualquier tratamiento previo del cuello, mediante cirugía o radiación, puede alterar los patrones normales de drenaje linfático y dar lugar a una diseminación inusual de la enfermedad a los ganglios linfáticos cervicales. Los cánceres de paladar duro tienen un bajo potencial metastásico e incluyen ganglios bucinador, ganglios prevasculares faciales y submandibulares, yugulares y ocasionalmente ganglios retrofaringeos.

Cánceres del tercio anterior de la lengua oral pueden ocasionalmente diseminarse directamente a los ganglios yugulares inferiores (Nivel IV). Cuanto más cerca está el tumor primario de la línea media, mayor es la posibilidad a la diseminación ganglionar cervical bilateral. Si bien, los patrones de metástasis en los ganglios linfáticos regionales son típicamente predecibles y secuenciales, la enfermedad localizada en el sector anterior de la cavidad oral puede diseminarse directamente a los ganglios bilaterales y cervicales medios.

El estado de los ganglios linfáticos regionales de cabeza y cuello tiene una gran importancia pronóstica, por lo que los ganglios linfáticos deben evaluarse para cada paciente. Ambos, la TC y la RMN, permiten la evaluación del compromiso ganglionar por el tumor. Los niveles IA, IB y IIA son los más frecuentemente comprometidos. Estos niveles deben examinarse de manera particular, especialmente, cuando presentan el contorno redondeado, la textura heterogénea, incluyendo los cambios quísticos o necróticos, su aumento de tamaño y los márgenes mal definidos. También es importante ser consciente de que la diseminación ganglionar puede ser bilateral, en particular con los tumores de cavidad oral anterior y/o de línea media. Las skip metástasis ganglionares (metástasis ganglionar que saltea un nivel), aunque raras del nivel IV sin compromiso del nivel III, se han informado con tumores de lengua lateral. PET-TC se puede utilizar para mejorar el rendimiento predictivo de metástasis ganglionares mediante la adición de información fisiológica, y el ultrasonido puede ser una herramienta adicional para la evaluación de los ganglios indeterminados. El PET-TC es la única modalidad que permite la evaluación de todo el cuerpo de la diseminación metastásica a distancia, los pulmones y huesos siempre deben revisarse como posibles sitios metastásicos en cualquier TC y RMN de estadificación de cabeza y cuello. Aunque, el papel de las imágenes funcionales (PET-TC) en la estadificación del cáncer de cavidad oral en estadios tempranos es controvertido, las guías de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan que esta modalidad de imagen funcional se implemente en T3/T4 ya que el riesgo de metástasis a distancia es de hasta el 25%. Demostrando un cambio en el tratamiento en 31% de los pacientes después del PET-TC comparándolo con imágenes convencionales.

La EEN ha sido agregada como variable pronóstica para las metástasis en los ganglios linfáticos regionales, además, del número y tamaño de los ganglios linfáticos. La evidencia ha existido por décadas que la EEN afecta significativamente el pronóstico de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, con la excepción, recientemente reconocida, de los pacientes con cáncer de orofaringe VPH relacionados – p16+.

La incorporación de EEN en la estadificación clínica requiere una alta evidencia para la inclusión. Actualmente los estudios de imágenes presentan limitaciones significativas y carecen de sensibilidad y especificidad para identificar la EEN temprana. Por lo tanto, la estadificación clínica del EEN inequívoca, según lo evaluado por el examen físico (Ej.: invasión de la piel, infiltración muscular, tejido denso en estructuras adyacentes, o disfunción de un nervio craneal, plexo braquial, simpático o el nervio frénico) y apoyado por evidencia radiológica, deben estar presentes para asignar un EEN+.

La EEN patológica se define como la extensión del cancer metastásico desde dentro del ganglio linfático a través de la capsula fibrosa y hacia el tejido conectivo circundante, independientemente de la presencia de reacción estromal (Fig.6). El carcinoma metastásico que “estira” la capsula pero no la rompe no constituye EEN. Una característica adicional de la EEN que debe ser informada por los patólogos es si la extensión es menor o mayor. Patológicamente la EEN microscópica (EEN_{mi}) es definida como una infiltración \leq a 2mm desde la capsula. La EEN macroscópica (EEN_{ma}) se define como la extensión extranodal aparente a simple vista en el momento de la disección o la extensión $>$ 2 mm más allá de la cápsula de los ganglios linfáticos al examen microscópico. La EEN_{ma} también incluye depósitos de carcinoma en los tejidos blandos periganglionares sin alteración de la capsula o arquitectura ganglionar. Solo EEN_{ma} se usa para definir el estado nodal patológico ENE (+).

La designación histopatológica para EEN es la siguiente:

EEN_n (ninguno)

EEN_{mi} (ENE microscópico \leq 2 mm)

EEN_{ma} (EEN $>$ 2mm o EEN grosera)

Solo EEN_{ma} se usa para definir el estado ganglionar EEN patológico

EEN_{mi} versus EEN_n no afectará la estadificación nodal previa, pero se recomienda la recopilación de datos para permitir análisis futuro

CLÍNICO (c)	CRITERIOS DE ESTADIFICACIÓN
	GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)
NX	Ganglios regionales no pueden evaluarse.
N0	Sin metástasis ganglionares regionales.
N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral, 3 cm. o menos en su mayor dimensión y EEN* (-)
N2	Metástasis en un ganglio único ipsilateral, > a 3 cm. pero no > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-); o metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-); o metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-).
N2a	Metástasis en un ganglio único ipsilateral, > a 3 cm. pero no > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-);
N2b	Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-);
N2c	Metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-).
N3	Metástasis en un único ganglio, > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-); o metástasis en algún ganglio que, clínicamente, denote EEN (+)
N3a	Metástasis en un único ganglio, > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-)
N3b	Metástasis en algún ganglio que, clínicamente, denote EEN (+)

Fig.5 . Estadificación Clínica de los ganglios linfáticos regionales (Nc) para cavidad oral

PATOLÓGICO (p)	CRITERIOS DE ESTADIFICACIÓN
	GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)
NX	Ganglios regionales no pueden evaluarse.
N0	Sin metástasis ganglionares regionales.
N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral, 3 cm. o menos en su mayor dimensión y EEN (-)
N2	Metástasis en un ganglio único ipsilateral o contralateral, ≤ a 3 cm. en su mayor dimensión y EEN (+); o metástasis en un ganglio único ipsilateral, > a 3 cm. pero < de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-); metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-); metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-).
N2a	Metástasis en un ganglio único ipsilateral o contralateral, ≤ a 3 cm. en su mayor dimensión y EEN (+); Metástasis en un ganglio único ipsilateral, > a 3 cm. pero < de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-);
N2b	Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-);
N2c	Metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-).
N3	Metástasis en un único ganglio, > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-); o metástasis en un único ganglio ipsilateral, > de 3 cm en su mayor dimensión y EEN (+); o metástasis en ganglios múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, alguno de ellos con EEN (+).
N3a	Metástasis en un único ganglio, > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-)
N3b	Metástasis en un único ganglio ipsilateral, > de 3 cm en su mayor dimensión y EEN (+); o metástasis en ganglios múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, alguno de ellos con EEN (+).

Fig.6: Estadificación patológica de los ganglios linfáticos regionales (Np) para cavidad oral

EEN: Extensión Extranodal

La designación con la letra "U" o "L" debe ser usado para cualquier categoría N para indicar

metástasis por arriba ("U") o por debajo ("L") del borde inferior del cricoides.

Indistintamente, la EEN, tanto clínica como patológica, deben ser consignadas como EEN (+) o EEN (-)

❖ CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA

La resección completa del tumor primario y/o la disección de los ganglios linfáticos regionales, seguidas del examen patológico de la muestra de resección, permiten el uso de la estadificación patológica pT y/o pN, respectivamente (descrito en párrafo anterior). La resección después de la radioterapia o la quimioterapia debe identificarse y debe considerarse en su contexto. La categoría pT es la medición real del tumor no fijado en la muestra quirúrgica. Sin embargo, se debe observar que puede producirse hasta un 30% de contracción de los tejidos blandos en la muestra resecada después de la fijación con formol. La estadificación patológica representa información adicional e importante y debe incluirse como tal en la estadificación, pero no suplanta la estadificación clínica como esquema de estadificación primaria. La metástasis encontrada en las imágenes se considera cM1. La biopsia que proviene de la metástasis se considera pM1.

❖ FACTORES PRONÓSTICOS

Más allá de los factores utilizados para asignar las categorías T, N o M, no hay factores pronósticos adicionales para la estadificación.

Factores pronósticos adversos adicionales

- Extensión extranodal
- Profundidad de invasión
- Márgenes de resección
- Peor patrón de invasión (WPOI) (Fig.8)
- Invasión perineural
- Invasión linfovascular
- Comorbilidades
- Tabaco y/o alcohol
- Nutrición
- Depresión

Fig.8. WPOI

SCORE DE RIESGO PARA CARCINOMAS DE CAVIDAD ORAL EN ESTADIOS INICIALES (T1-T2)		
VARIABLE	DEFINICIÓN	PUNTOS ASIGNADOS
WPOI*:		
Tipo 1	Borde "expansivo".	<input type="checkbox"/> 0
Tipo 2	Crecimiento "digitiforme".	<input type="checkbox"/> 0
Tipo 3	Nidos grandes separados , con más de 15 células por nido.	<input type="checkbox"/> 0
Tipo 4	Nidos pequeños separados, con menos de 15 células por nido.	<input type="checkbox"/> +1
Tipo 5	Tumores satélites, ≥1mm. desde el tumor principal o desde el tumor satélite más próximo.	<input type="checkbox"/> +3
LHR**:		
Tipo 1 - Fuerte	Respuesta completa del huésped: nódulos linfoides en cada campo 4x.	<input type="checkbox"/> 0
Tipo 2 - Intermedia	Respuesta intermedia del huésped: nódulos linfoides en algunos, pero no todos los campos 4X.	<input type="checkbox"/> +1
Tipo 3 - Débil	Poca respuesta/ sin respuesta del huésped: sin nódulos linfoides.	<input type="checkbox"/> +3
IPN***:		
Ninguna	Ninguna.	<input type="checkbox"/> 0
Nervios pequeños	Atrapamiento de nervios, < 1mm. de diámetro.	<input type="checkbox"/> +1
Nervios grandes	Atrapamiento de nervios, ≥1mm. de diámetro.	<input type="checkbox"/> +3
Notas: *WPOI: "Worst pattern of invasion" ("peor patrón de invasión"). ** LHR: "Lymphocytic host response" ("respuesta linfocitaria del huésped"). ***IPN: "Invasión perineural".		<input type="checkbox"/> Bajo riesgo: 0 pts. <input type="checkbox"/> Moderado riesgo: 1-2 pts <input type="checkbox"/> Alto riesgo: ≥3 pts.

• **GRADO HISTOLÓGICO**

Grado histológico (G)

- GX: El grado no puede ser evaluado.
- G1: Bien diferenciado.
- G2: Moderadamente diferenciado.
- G3: Pobrementemente diferenciado.

• **TRATAMIENTO**

Generalidades

Las lesiones de la cavidad oral tienen un compromiso ganglionar cuya frecuencia global supera el 30%. Es interesante mencionar la *relación directa* que hay entre la *profundidad de invasión* y la *incidencia de mts ganglionares ocultas con la sobrevida*. De acuerdo a los trabajos de Spiro y Fukano, la profundidad del tumor > de 2mm esta correlacionado con una significativa menor sobrevida y control de la enfermedad en el cuello.

Si aquellos pacientes en estadio temprano de cancer oral deben ser tratados con disección cervical electiva en el momento de la resección del primario o una disección cervical terapéutica en el momento de presentarse la recaída ganglionar ha sido un tema de debate. De acuerdo al trabajo controlado, prospectivo y randomizado, en el cual se evaluó la sobrevida del vaciamiento electivo (ipsilateral en el momento de la cirugía del primario) versus la disección ganglionar terapéutica (esperar y ver) en pacientes con cancer de cavidad oral, laterales T1-2 N0 de Anil K. D'Cruz y Col., for the Head and Neck Disease Management Group publicado en el *N Engl J Med* 2015; 373:521-529 August 6, 2015. Concluyeron que la Disección cervical electiva en pacientes con Ca. escamoso de cavidad oral en estadio temprano, con cuello N0 clínico, aumenta la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en forma significativa en comparación con la disección terapéutica. Por lo tanto, será nuestra conducta a seguir. Esto sumado a las necesidades de abordaje y reconstrucción, justifica la indicación de linfadenectomías simultáneas con la exéresis del primario.

Respecto al porcentaje de metástasis ganglionares ocultas, son localizaciones con baja incidencia: encía, mucosa bucal, paladar duro y trígono (aproximadamente 15%); son localizaciones con alta incidencia de metástasis ganglionares: lengua y piso de boca (>30%).

La utilidad de la técnica del ganglio centinela, por diversos motivos no tiene consenso generalizado, si bien reconocemos que es en la cavidad oral y particularmente en lengua y piso de boca donde este método es técnicamente más factible.

La frecuente proximidad de las lesiones a la mandíbula plantea el problema de las indicaciones de su exéresis. En términos generales, puede decirse que:

- No es lícita su exéresis para lograr un abordaje o una reconstrucción más cómodos.
- Las resecciones marginales son un recurso a considerar en aquellas lesiones que estén en contacto o con mínima invasión ósea.
- La invasión franca del hueso requiere por lo menos una resección segmentaria.
- La invasión del conducto dentario habitualmente determina la necesidad de una hemimandibulectomía.
- Debe ponerse el máximo esfuerzo en reconstruir los defectos segmentarios, en especial los del sector anterior por su importancia funcional y estética. La reconstrucción luego del tiempo de exéresis quirúrgica deberá evaluarse para cada caso en particular, de acuerdo con el defecto resultante y la alteración funcional y estética previsible.

No resulta práctico ni parece conveniente dar pautas al respecto, dadas las numerosas combinaciones posibles entre tipo de defecto, solución reconstructiva, preferencias y/o habilidades del equipo quirúrgico actuante.

Sin embargo, se resalta la importancia, en los casos que requirieran una exéresis amplia de la lengua, de lograr una buena movilidad del remanente lingual para cumplir con los postulados antes enunciados (*VER CAPITULO SOBRE RECONSTRUCCIÓN EN CABEZA Y CUELLO*).

La traqueotomía temporaria constituirá un frecuente agregado en aquellas intervenciones en las que por destrucción del complejo hiomandibular, por edema de los tejidos remanentes o hipercorrección con colgajos, se presuma obstrucción postoperatoria de la vía aérea. Se puede disminuir la frecuencia de sus indicaciones

mediante la intubación nasotraqueal mantenida por 24-48 horas, acompañada, en muchos casos, de una disección intraoperatoria de la tráquea y fijación de su pared anterior, sin la apertura de dicha pared (pretraqueotomía), la que podrá ser llevada a cabo fácilmente en la cama del paciente, en caso de resultar necesaria al extubarlo. Habitualmente se requiere el uso de alimentación enteral por sonda nasogástrica durante las primeras semanas del post-operatorio, hasta que el paciente recupere un mecanismo de deglución satisfactorio.

En las lesiones que asientan en las vecindades de la línea media será oportuno realizar una disección ganglionar cervical, profiláctica o terapéutica, en ambos lados del cuello. Se procurarán evitar las linfadenectomías radicales bilaterales simultáneas, difiriendo el tratamiento del lado menos afectado en 2 o 3 semanas.

Tratamiento según el estadio tumoral:

Las modalidades de tratamiento aceptadas usualmente son la cirugía y la radioterapia. En general, para los estadios tempranos puede optarse por cualquiera de las dos, con resultados de supervivencia comparables. Se privilegia, sobre todo en pacientes jóvenes, la elección de cirugía por razones de costo, menores secuelas a largo plazo y por la posibilidad de reservar la radioterapia para eventuales tratamientos de 2^{dos} primarios.

Además, luego de la cirugía se puede agregar tratamiento adyuvante (ver en Introducción párrafo de “Adyuvancia post-operatoria”).

T1-T2; N0; M0

✓ Alternativa 1

Exéresis quirúrgica (si es posible por vía transoral) y se agregará una linfadenectomía supraomohioidea electiva en el mismo acto quirúrgico.

Se indicará tratamiento adyuvante de existir factores de riesgo (ver “Adyuvancia”).

✓ Alternativa 2

Radioterapia externa. Poco recomendable para lesiones próximas al plano óseo (encía, trigono y paladar duro). En lengua y piso de boca se agregará RT en cuello.

Alternativa 3: Radioterapia intersticial (braquiterapia). Poco recomendable para lesiones próximas al plano óseo (encía, trigono y paladar duro). En lengua y piso de boca se agregará RT en cuello.

T3-T4a; N0; M0

Exéresis + linfadenectomía selectiva uni o bilateral. Adyuvancia post-operatoria de acuerdo a factores de riesgo (ver en Introducción párrafo de “Adyuvancia”).

T1-T2; N1-2; M0

✓ Alternativa 1

Exéresis + linfadenectomía de los 5 niveles ganglionares cervicales (puede aceptarse una linfadenectomía supraomohioidea en caso de N1 nivel I) uni o bilateral. Adyuvancia post-operatoria si hay factores de riesgo (ver en Introducción párrafo de “Adyuvancia”).

✓ **Alternativa 2**

(Poco recomendable para lesiones próximas al plano óseo) RT externa o intersticial en primario + linfadenectomía de los 5 niveles ganglionares cervicales (puede aceptarse una linfadenectomía supraomohioidea en caso de N1, nivel I) uni o bilateral.

✓ **Alternativa 3**

(Poco recomendable para lesiones próximas al plano óseo) RT externa o intersticial en primario + RT externa en cuello.

T1-T2, N3; M0

✓ **Alternativa 1**

Exéresis + linfadenectomía radical o modificada uni o bilateral. Tratamiento adyuvante post-operatorio (ver en Introducción párrafo de “Adyuvancia”).

✓ **Alternativa 2**

(Poco recomendable en general, y menos aún para los tumores que asientan próximos al plano óseo) Linfadenectomía radical + tratamiento adyuvante o radioterapia intersticial en primario + tratamiento adyuvante (ver en Introducción párrafo de “Adyuvancia”).

T3-T4a; N1-3; M0

Exéresis + linfadenectomía de 5 niveles (puede aceptarse una linfadenectomía supraomohioidea en caso de N1, nivel I) uni o bilateral. Tratamiento adyuvante post-operatorio (ver en Introducción párrafo de “Adyuvancia”).

Ante contraindicaciones para la cirugía de carácter general o rechazo de la misma por parte del paciente: quimio-radioterapia concurrentes con radioterapia con fraccionamiento convencional (70 Gy en 7 semanas y CDDP 100 mg/m²/día los días 1-21-42) o plan de inoperables con PTF x 3 seguido de Carboplatino semanal + radioterapia con fraccionamiento convencional.

Reevaluar rescate quirúrgico en caso de persistencia o recidiva si ha cesado la contraindicación o ha cambiado la opinión del paciente. En caso de inoperabilidad técnica (T4b) o N inoperables o M1: plan de inoperables. (Remitirse al apartado.)

En el caso de pacientes mayores de 70 años o que no puedan recibir cisplatino por diversas razones considerar bioradioterapia con la asociación de radioterapia y Cetuximab .

Lesiones irresecables (tanto por parte del primario [T4b] cuanto de los ganglios)

✓ **Alternativa 1**

Plan de inoperables (ver en Introducción “Plan para tumores inoperables”). Si hay respuesta completa la conducta es control mensual .No se ha comprobado utilidad de efectuar cirugía resectiva luego de respuesta completa En caso de respuesta parcial o recurrencia evaluar posibilidad de rescate quirúrgico.

✓ **Alternativa 2**

En el caso de pacientes mayores de 70 años o que no puedan recibir cisplatino por diversas razones considerar biorradioterapia con la asociación de radioterapia y Cetuximab .

No se ha comprobado la utilidad de efectuar cirugía resectiva luego de respuesta completa En caso de respuesta parcial o recurrencia evaluar posibilidad de rescate quirúrgico.

✓ **Alternativa 3**

En caso de imposibilidad de realizar quimioterapia o biorradioterapia: radioterapia normofraccionada sobre primario y ganglios. No se ha comprobado la utilidad de efectuar cirugía resectiva luego de respuesta completa En caso de respuesta parcial o recurrencia evaluar posibilidad de rescate quirúrgico.

• **RADIOTERAPIA**

Cuando se utiliza el tratamiento radiante como única modalidad terapéutica, el tratamiento se ajustará a las pautas internas del Departamento de Radioterapia. IMRT es la técnica de elección en la mayor parte de los casos, y la dosis de tratamiento alcanzará los 70 Gy para sitios con enfermedad macroscópica, 50 Gy equivalente para sitios electivos, y 60 Gy equivalente para sitios electivos de alto riesgo. La braquiterapia con implantes de iridio puede utilizarse como único tratamiento del tumor primario, especialmente en lesiones inferiores a 3 cm de diámetro que no estén próximas al hueso, debido al alto riesgo de osteorradionecrosis. En estos casos, conviene tratar el cuello con cirugía y/o radioterapia externa. La dosis total a nivel del implante debe ser de 65 Gy equivalente. Cuando se utiliza la radioterapia de forma post-operatoria, se tratarán los mismos volúmenes que en los casos de radioterapia definitiva. La dosis total será de 60 Gy, en aquellos pacientes con resección satisfactoria y, de 66 Gy, en aquellos con márgenes quirúrgicos comprometidos.

En caso de tumores inoperables, la pauta de tratamiento en este centro es la de radioquimioterapia concurrente (ver apartado de “Plan de inoperables”).

• **RECIDIVAS O PERSISTENCIAS**

Siempre que haya persistencias o recidivas se deben evaluar las siguientes posibilidades en el siguiente orden:

Primera instancia : Cirugía de rescate. Casi siempre muy dificultosa y amplia. se debe considerar sobre todo la magnitud de la recaída su localización y el período libre de enfermedad. Si no se efectuó anteriormente radioterapia la indicación de la misma post operatoria es mandatoria , pudiéndose añadir quimioterapia simultánea según los factores de riesgo .

Segunda instancia: Si la recidiva es no resecable y el paciente no recibió radioterapia en ese campo considerar tratamiento de quimioterapia y radioterapia simultanea o biorradioterapia .

Si la recidiva no es resecable y el paciente ya recibió radioterapia en ese campo una alternativa es considerar la re-irradiación . Esta está reservada para casos muy particulares que deben ser discutidos en una forma multidisciplinaria.

Tercera instancia : paciente con recaída no resecable no pasible de radioterapia el tratamiento es el de quimioterapia sistémica (esquema extreme) de primera línea